SÍNDROMES MIELODISPLASTICOS

Diagnóstico, estudio y tratamiento

Autor Dr. José Carnot Uria

Servicio Hematología

Otros servicios Anatomía Patológica, Laboratorio Clínico, Microbiologia, Banco de Sangre, Imagenología, Medicina Nuclear, Farmacia, Inmunología, Biología molecular y genética, Cirugía General, Gastroenterología.

INTRODUCCIÓN

Los síndromes mielodisplásticos (SMD) son un grupo heterogéneo de trastornos hematopoyéticos clonales caracterizados por una eritropoyésis ineficaz que provoca citopenias periféricas simples o multilineales, displasia morfológica en una o múltiples líneas, y anomalías citogenéticas clonales. Constituyen hemopatías adquiridas, de evolución crónica, que pueden aparecer "de novo" o desarrollarse secundariamente después de un tratamiento previo con radio y/o quimioterapia por otra neoplasia. Se caracterizan por:

- Pancitopenia o citopenias progresivas que potencialmente pueden conducir a importante morbilidad (anemia transfusión dependiente, sangramientos) y mortalidad (muerte por infecciones debido a la neutropenia).

- Medula ósea normocelular o hiperplásica y con presencia constante de anomalías morfológicas dishematopoyéticas.

- Riesgo de transformación hacia una leucemia aguda mieloide en 30 % de los casos.

La sobrevida media de los SMD (incluyendo todas las categorías) es de dos años aproximadamente. Para algunos autores los términos SMD y mielodisplasia no son sinónimos y consideran que el concepto de mielodisplasia es más amplio, ya que las alteraciones dishematopoyéticas pueden observarse, además de los SMD, en los síndromes mieloproliferativos crónicos, las leucemias agudas, los trastornos hematológicos carenciales y las talasemias, entre otros. Sin embargo, es en los SMD donde las alteraciones morfológicas dishematopoyéticas (diseritropoyéticas, disgranulocitopoyéticas y distrombo-citopoyéticas) alcanzan especial importancia diagnóstica.

Los SDM son las hemopatías malignas más frecuentes del anciano. En el momento del diagnóstico mas de 80 % de los pacientes tienen mas de 60 años, (la edad mediana es de 74.1 ± 10,6 años), no obstante, cada vez es más frecuente el diagnóstico de SMD en personas más jóvenes. La verdadera incidencia de los SMD no se conoce realmente debido a que muchas veces no se incluyen en los registros de cáncer y las dificultades que aún se presentan en su diagnóstico y clasificación.

La incidencia estimada es de 5 x 100,000 por año en la población general y de 20-50 x 100,000 en poblaciones mayores de 60 años. Puede observarse en niños, entre 5 meses y 15 años, con una incidencia de 0.5 casos por millón por año. Los SDM parecen ser más frecuentes en las arreas urbanas que rurales, y los hombres son afectados aproximadamente 2.6 veces mas que las mujeres. Debido a la prolongación de la expectativa de vida, un mejor conocimiento de estas enfermedades y nuevas opciones terapéuticas, se pronostica que en las próximas décadas habrá un incremento de la incidencia de los SMD.

OBJETIVOS

- Confirmar o realizar el diagnóstico preciso de estas enfermedades.
- Determinar el pronóstico en cada paciente.
- Establecer en cada caso la estrategia terapéutica más adecuada que nos permita lograr una sobrevida prolongada.

DESARROLLO

Se consideran las siguientes etapas:

- Diagnostico de certeza y clasificación
- Determinación del pronóstico.
- Definición y aplicación de la estrategia terapéutica
- Evaluaciones periódicas posteriores a finalizar el tratamiento.

Patogenia

Los SMD pueden ser idiopáticos (surgen de novo) o secundarios a la acción mutagénica de fármacos citostáticos y radioterapia, en pacientes tratados con quimioterapia o quimioradioterapia. Desde el punto patogénico, se ha considerado que los SMD se producen por una anomalía de la célula pluripotencial mieloide que provoca una maduración defectuosa de las células precursoras medulares, con un marcado incremento en la hematopoyesis ineficaz.

Alteraciones citogenéticas de los SMD

Tabla 3. Alteraciones cromosómicas en pacientes con SMD

Numéricas	Translocaciones	Deleciones
+8 (19 %)	inv 3 (7 %)	del 5q (27 %)
-7 (15 %)	t(1;7) (2 %)	del 11q (7 %)
+21 (7 %)	t(1;3) (1 %)	del 12q (5 %)
-5 (7 %)	t(3;3) (1 %)	del 20q (5 %)
t(6;9) (<1 %)	del 7q (4 %)	
t(5;12) (<1%)	del 13q (2 %)	

Tabla 4. Deleciones típicas de los SMD

del(3)(p14-21)[s]
del(5)(q13q33)/ -5[s]
del(6)(p21)
del(6)(q21)
del(7)(q22q32-q35)/-7[s]
del(9)(q13q22)
del(11)(q14q23)
del(12)(p13)
del(17)(p13) / p53
del(18)(p11)
-Y
-7

(S): SMD secundarios

Manifestaciones clínicas

Están relacionadas con las consecuencias de la citopenia en una o varias líneas hematopoyéticas: anemia (astenia, fatiga, disnea), neutropenia (infecciones recurrentes) y trombocitopenia (petequias, gingivorragia, etc.). Al momento del diagnóstico la anemia se puede observar en la gran mayoría de los casos (60-100 %), la neutropenia en el 50 %-60 % y la trombocitopenia en el 40% -60%. La esplenomegalia ha sido descrita en el 10-20 % de los casos y la hepatomegalia en 5-25 %.

Diagnóstico y estudios de laboratorio de los SMD

El diagnóstico de los SMD se basa en el hallazgo de una serie de anomalías en la sangre periférica y la médula ósea y solamente se puede realizar después de un examen cuidadoso de la extensión de sangre periférica, el medulograma y la biopsia medular. Ningún dato morfológico único es patognomónico: es necesario

la combinación de elementos dishematopoyéticos en la sangre periférica y en la médula ósea, y debe enfatizarse que **el diagnóstico de SMD es de exclusión** pues las alteraciones displásticas no le son especificas y pueden verse en otras condiciones, las cuales deben ser consideradas y excluidas mediante estudios clínicos y de laboratorio.

Signos morfológicos de dishematopoyesis

- **Alteraciones de la serie roja (diseritropoyesis)**
  - ¾ **Sangre periférica**
    - Macrocitosis (macrocitos redondos)
    - Anisocitosis
    - Poikilocitosis
    - Punteado basófilo
    - Presencia de células nucleadas
  - ¾ **Médula ósea**
    - Cambios megaloblastoides
    - Gigantismo
    - Asincronia de la maduración núcleo-citoplasmática
    - Multinuclearidad
    - Fragmentación nuclear
    - Puentes internucleares
    - Sideroblastos anillados (ver patogenia)
- **Alteraciones de la serie granulocítica (disgranulopoyesis)**
  - ¾ **Sangre periférica**
    - Neutrófilos hipogranulares o agranulares
    - Hiposegmentación del núcleo (anomalía de Pelger-Huet)
    - Hipersegmantación nuclear
    - Núcleos en anillo
  - ¾ **Medula ósea**
    - Hipogranulación
    - Tinción anormal de los gránulos
    - Neutrófilos de aspecto monocitoide
    - Hiposegmentación nuclear
- **Alteraciones se la serie megacariocítica (dismegacariopoyesis)**
  - ¾ **Sangre periférica**

- Plaquetas gigantes
- Hipogranulación
- Hipergranulación central (pseudo núcleo)

¾ **Médula ósea**

- Micromegacariocitos (megacariocitos enanos)
- Megacariocitos con núcleo uni o bilobulado
- Megacariocitos con múltiples núcleos pequeños

• **Incremento en el número de mieloblastos**.

En algunos SMD no hay un aumento de blastos (anemia refractaria simple, anemia sideroblastica) y en otros si se observa un incremento de los mismos. Para la clasificación de algunas variedades de SMD es fundamental precisar el porcentaje de blastos en médula ósea y sangre periférica. Se distinguen dos tipos de blastos: tipo I agranulares en tinción de May-Grünwald-Giemsa, y tipo II, con gránulos azurófilos o primarios escasos. La principal dificultad estriba en distinguir este último tipo de blastos de los promielocitos hipogranulares. El mayor tamaño del promielocito, su excentricidad nuclear y la presencia de una zona de aclaramiento peri nuclear en forma de semiluna ayudan a establecer esta diferencia.

• **Otras alteraciones en los SMD**

En los estudios de laboratorio de los pacientes con SMD se han encontrado diversas alteraciones entre las que se encuentran:

¾ Aumento de los niveles de hemoglobina fetal

¾ Disminución de enzimas eritrocitarias (sobre todo PK)

¾ Adquisición de una hemoglobina H.

¾ Disminución en algunos casos de la fosfatasa alcalina leucocitaria

¾ Déficit en la función de los neutrófilos (quimiotaxis, fagocitosis, capacidad bactericida).

¾ Incremento de la muramidasa en sangre y orina.

¾ Trastornos de la función plaquetaria (disminución de la agregación con con epinefrina y colágeno)

¾ Aumento del hierro sérico, aumento de la saturación de la transferrina, aumento de la ferritina

¾ Aumento de la bilirrubina indirecta (eritropoyesis ineficaz), la LDH y el acido úrico

Clasificación de los SMD

- **Clasificación FAB.** La clasificación de los SMD más utilizada hasta el momento es la del grupo FAB, elaborada mediante criterios morfológicos (Tabla 5)

Tabla 5. Clasificación FAB de los SMD

	Médula ósea	Sangre periférica		
Diagnóstico	Blastos	Sideroblastos anillados	Blastos	Monocitos $x10^9/L$
AR	<5 %	<15 %	≤1 %	<1
ARSA	<5 %	≥15 %	≤1 %	<1
AREB	5 %-20 %	Variable	<5 %	<1
AREB-T	>20%-<30%	Variable	>5 %	<1
LMMC	<20 %	Variable	<5 %	>1

Clasificación OMS

En 1999 la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso una nueva clasificación de las neoplasias de los tejidos hematopoyéticos y linfoides. En las neoplasias mieloides (utilizando una combinación de datos morfológicos, inmunofenotipicos, genéticos y clínicos) se reconocen cuatro categorías principales:

- Enfermedades mieloproliferativas
- Enfermedades mieloproliferativas/mielodisplásticas
- Síndromes mieloproliferativos
- Leucemias mieloides agudas

La clasificación OMS de los SMD y de las enfermedades mieloproliferativas/ mielodisplasticas se exponen en la Tabla 6, las principales características de los distintos subtipos de SMD en las Tabla 7 y en la Tabla 8 la relación entre las dos clasificaciones.

Tabla 6. Clasificación OMS de los SMD y de las enfermedades mielodisplásticas/ mieloproliferativas

Síndromes mielodisplásticos

- **Anemias refractarias**
  - ¾ Anemia refractaria (AR)
  - ¾ Anemia refractaria con sideroblastos anillados (ARSA)
- **Citopenias refractarias con displasia multilineal** (CRDM)
  - ¾ Con <15 % de sideroblastos anillados
  - ¾ Con ≥15 % sideroblastos anillados
- **Anemia refractaria con exceso de blastos** (AREB)
  - ¾ Tipo 1 (AREB-1)
  - ¾ Tipo 2 (AREB-2)
- **Síndrome 5q-**
- **SMD inclasificables** (SMDI)

Enfermedades mieloproliferativas/mielodisplásticas

- Leucemia mielomonócitica crónica (LMMC)
- Leucemia mieloide crónica atípica (LMCa)
- Leucemia mielomonócitica juvenil (LMMJ)

Tabla 7. Clasificación OMS de los SMD: principales características de los distintos subtipos

Subtipo	Sangre	Médula ósea
Anemia refractaria (AR)	Anemia Blastos: 0 % o muy raros	Diseritropoyésis solamente Blastos: <5 % Sideroblastos anillados: <15 %
Anemia refractaria con sideroblastos en anillo(ARSA)	Anemia Blastos: 0 %	Diseritropoyésis solamente Blastos: <5 % Sideroblastos anillados: ≥15 %
Citopenia refractaria con displasia multilineal (CRDM)	Citopenias (bicitopenia o pancitopenia) Blastos: <1 % No bastones de Auer Monocitos : <1 x 10^9/L	Displasia en ≥10 % de células de dos o mas líneas (series) Blastos: <5 % No bastones de Auer Sideroblastos anillados: <15 %
Citopenia refractaria con displasia multi lineal y sideroblastos en anillo (CRDM-SA)	Citopenias (bicitopenia o pancitopenia) Blastos: <1 % No bastones de Auer Monocitos : < 1 x10^9/L	Displasia en ≥10 % de células de dos o mas líneas (series) Blastos: <5 % No bastones de Auer Sideroblastos anillados: ≥15 %
Anemia refractaria con exceso de blastos tipo 1 (AREB-1)	Citopenias Blastos: <5 % No bastones de Auer Monocitos : < 1 x10^9/L	Displasia en una o mas líneas Blastos: 5 % - 9 % No bastones de Auer
Anemia refractaria con exceso de blastos tipo 2 (AREB-2)	Citopenias Blastos: <5% Bastones de Auer ± Monocitos : < 1 x 10^9/l	Displasia en una o mas líneas Blastos: 10 % - 19 % Bastones de Auer ±
Síndromes mielo displásicos inclasificables (SMD-I)	Citopenias Blastos: <1 % No bastones de Auer	Displasia grnulopoyética o megacariopoyética (una sola línea no eritroide) Blastos: <5 % No bastones de Auer
Síndrome 5q-	Anemia Plaquetas normales o aumentadas Blastos: <1 % No bastones de Auer	5q- (única anomalía citogené-tica). Diseritropoyésis Megacariocitos normales o incrementados con núcleo hipolubalado Blastos: <5 % No bastones de Auer

Tabla 8. Correlación de las clasificaciones FAB y OMS de los SMD

FAB	OMS
AR	AR (afectación eritroide solamente) Síndrome 5q- CRDM
ARSA	ARSA (afectación eritroide solamente) CRDM-SA
AREB	AREB-1 AREB-2
-	SMD-I
AREBt	LMA
LMMC	SMD/SMP

Pronóstico de los SMD

Es evidente que los subgrupos FAB de SMD poseen valor pronóstico (Tabla 9).

Tabla 9. Clasificación FAB y sobrevida

Clasificación	Sobre vida media (meses)
SMD de bajo grado (*)(**)	
AR	27 – 32
ARSA	42 - 45
SMD de alto grado (**)	
LMMC	13 – 15
AREB	9 – 19
AREBt	5 - 11

(*) Basado en la sobreviva y < 5 % de blastos
(**) En la clasificación OMS puede considerarse lo siguiente: **Bajo grado**: AR, ARSA, CRMD, CRDM-SA, Síndrome 5q-; **Alto grado**: AREB-1, AREB-2

Sin embargo, la clasificación FAB tiene limitaciones como índice pronóstico. Estas incluyen: el amplio rango del porcentaje de blastos en la médula ósea en los pacientes de las categorías AREB y LMMC; y la no inclusión de aspectos biológicos básicos como son las alteraciones citogenéticas y el grado y número de citopenias.

En los últimos años se han desarrollado diversas investigaciones en la búsqueda de factores pronósticos en SMD, lo que ha dado lugar al desarrollo de varios sistemas de puntuación. Una de las clasificaciones más importantes, y de más exactitud, de los factores pronósticos detectados al diagnóstico de los SMP es el denominado IPSS (Internacional Prognostic Scoring System); que considera tres variables con significación pronóstica independiente: el porcentaje de blastos en la médula ósea, las anomalías citogenéticas y el número de citopenias presentes. En las tablas 10 y

11 se expone el sitema de puntuación en cada variable y los grupos pronósticos y la sobreviva de cada uno

Tabla 10. IPSS: puntuación pronóstica de los SMD

Variable pronóstica	**Puntuación**				
	0	**0.5**	**1.0**	**1.5**	**2.0**
Blastos en médula (%)	<5	5 – 10	-	11 – 20	21 - 30
Cariotipo(*)	Bueno	Intermedio	malo	-	-
Citopenias	0 /1	2/3	-	-	-

(*) **Buen**o: normal, -Y (aislado), del(5q) (aislado),, del(20q) (aislado); **Mal**o: complejo (≥ 3 anomalías), anomalías del cromosoma 7; **Intermedi**o: otras anomalías del cariotipo

Tabla 11. IPSS: grupos pronósticos y sobrevida

Grupo IPSS	**Score**	**% de pacientes**	**Sobrevida (años)**	**Tiempo para 25 % de riesgo de evolu-ción a LMA (años)**
Bajo	0	31	5.7	9.4
Intermedio 1	0.5 – 1	39	3.5	3.3
Intermedio 2	1.5 – 2	22	1.2	1.1
Alto	≥ 2.5	8	0.4	0.2

Mas recientemente se ha propuesto un sistema muy simple, con un significado pronóstico similar al IPSS, basado en la utilización de solamente dos parametros: el porcentaje de blastos en la médula ósea (< 5 % vs ≥5 %) y el volumen corpuscular medio eritrocitario (VCM, <100 vs ≥100 fl). Esto da lugar a tres grupos pronósticos diferentes cuya utilidad pronóstica necesita confirmación.

- Bajo riesgo (blastos < 5 %, VCM ≥100) : sobrevida media 4.9 años
- Alto riesgo (blastos ≥5 % , VCM <100) : sobrevida media 0.5 años
- Riesgo intermedio (todos los otros) : sobrevida media 1.8 a 2 años

Tratamiento de los SMD

No existe una terapéutica de elección en los SMD y solamente en dos grupos de pacientes hay consenso en la mayoría de los autores sobre la conducta

terapéutica: en los pacientes viejos, > 60-65 años, con SMD de bajo riesgo, el tratamiento de soporte; en pacientes jóvenes, con SMD de alto riesgo, <55 años con un donante compatible, el trasplante alogénico de células hematopoyéticas.

Hasta el momento el único tratamiento curativo es el trasplante de células hematopoyéticas alogénicas, pero solamente 5% de los pacientes con SMD tienen posibilidades del mismo. En general la terapéutica de los SMD puede clasificarse en tres categorías: tratamiento de sostén, tratamientos no agresivos o de baja intensidad y tratamientos agresivos o intensivos.

Los tratamientos de baja intensidad tienen como objetivo producir una mejoría hematológica, son utilizados fundamentalmente en los SMD de bajo riesgo, son de tipo ambulatorio sin hospitalización e incluye los factores de crecimiento, los modificadores de la respuesta biológica, los inductores de la maduración y la quimioterapia de baja intensidad.

Los tratamientos intensivos tienen como objetivos cambiar el curso de la enfermedad, son utilizados fundamentalmente en los pacientes de alto riesgo y requieren hospitalización; e incluye la poliquimioterapia intensiva y el TCPH.

Tratamiento de sostén

El tratamiento convencional de los SMD es el tratamiento de sostén. Este tipo de tratamiento incluye la observación, el apoyo psicosocial, la transfusión de glóbulos rojos para la anemia sintomática, individualizando cada paciente para su indicación (nunca seguir como criterio un nivel de hemoglobina preestablecido, la mayoría de los ancianos tienen una calidad de vida aceptable con cifras de 8-9 gm/dL), la transfusión de plaquetas para la trombocitopenia severa y la antibioticoterapia en el caso de infecciones.

Con el objetivo de disminuir las complicaciones debido a la presencia de leucocitos en las transfusiones se recomienda la utilización de filtros leucocitarios para la transfusión de los productos sanguíneos. En los pacientes muy transfundidos (>30 unidades de glóbulos) debe vigilarse la presencia de una excesiva acumulación de hierro y si la ferritina sérica es mayor de 1000 µg/L se utilizará dexferrioxiamina. No se recomienda la utilización de andrógenos o esteroides para elevar las cifras de hematíes y plaquetas, debido a su comprobada ineficacia e importantes efectos adversos.

Tratamientos no agresivos o de baja intensidad

Incluye los agentes modificadores de la respuesta biológica o bajas dosis de quimioterapicos, que pueden ser administrados de forma ambulatoria. De los diversos agentes utilizados, la que mas evidencias de eficacia tiene es la eritropoyetina recombinante (EPOr). Entre los modificadores de la respuesta

biológica se han utilizado hace años la amifostina, la pentoxifilina, el interferon, las bajas dosis de citosina arabinósido, los análogos de la vitamina D y más recientemente se han incluido agentes antiangiogénicos, los anti-FNT, la inmunosupresión y los agentes de hipometilación.

- **Tratamiento de la anemia**: uno de los problemas que con mas frecuencia se presenta en los SMD es la anemia sintomática y el cuadro de fatiga asociada. En los últimos años hay algunos progresos en el manejo de esta anemia, sin embargo, antes de instituir un tratamiento, deben identificarse y tratarse (si es posible) otras causas de anemia que pueden estar presentes, tales como los sangramientos gastrointestinales, la hemólisis, la insuficiencia renal y las deficiencias nutricionales. Si es necesario deben realizarse estudios de hierro, ácido fólico y vitamina B-12, y corregir las causas de la deficiencia. Después de excluir todas estas posibilidades etiológicas, debe enfocarse el tratamiento de la anemia relacionada con el SMD.

  La anemia de los SMD es del tipo hipoproliferativa, macrocítica, frecuentemente asociada a una elevación suboptima de la EPO. Está bien establecido el papel beneficioso de la EPOr en el tratamiento de esta anemia y se ha reportado una respuesta de 20-30 % con la utilización diaria o tres veces a la semana de dosis relativamente altas como serian ≥ 150 U/kg o 10,000-20,000 U. En los pacientes que responden, la dosis y la frecuencia pueden ser reducidas de acuerdo a la tolerancia y se recomienda añadir un suplemento de hierro oral debido a la mala utilización de este elemento por estos enfermos. En los casos en que no hay respuesta después de 8 semanas de tratamiento con EPOr, se ha recomendado añadir factor estimulador de colonias granulocítico (FEC-G) a bajas dosis (dosis inicial 1 µg/kg/día); con lo cual se puede incrementar la respuesta a la EPOr , ya que hay evidencias que indican que el FEC-G (y algo menos el FEC-GM) tiene una efecto eritropoyético sinérgico cuando se utiliza en combinación con la EPOr, aumentando marcadamente la respuesta eritroide. Esto es más evidente en pacientes con ARSA o en los casos con niveles de EPO < 500 mU/mL. Con la combinación EPOr/FEC-G la respuesta generalmente ocurre en 2-3 meses de tratamiento y en general el porcentaje de respondedores varia con relación al subtipo de SMD: 20 % en pacientes con AR, 46 % en pacientes con ARSA y 37 % en pacientes con AREB. Si no hay respuesta en ese tiempo, debe considerarse como un fallo terapéutico y abandonarse.

- **Tratamiento de la neutropenia**: se han utilizado el FEC-G y el FEC-GM, y a pesar de que hay un incremento en los niveles de neutrófilos, no se ha demostrado una disminución en la frecuencia de los episodios infecciosos o una mejoría en el manejo de las infecciones. Inclusive, se ha notado que los

pacientes con AREB sometidos a un tratamiento crónico con FEC-G tienen una sobreviva más corta que los no tratados. En la actualidad se recomienda que estos agentes no se utilicen de forma profiláctica crónica, y que se empleen solamente en pacientes con infecciones recurrentes o refractarias a la antibioticoterapia.

- **Tratamiento de la trombocitopenia**: en la actualidad se realizan estudios con bajas dosis de IL-11 (neumega 10 µg/kg/SC durante dos semanas seguido de dos semanas de descanso), y parecen más efectivos que la utilización de altas dosis. El danazol ha sido reportado efectividad en algunos casos.

- **Amifostina**: los estudios iniciales fueron muy estimulantes, reportándose respuesta en una o varias líneas hematológicas en aproximadamente el 80 % de los casos (se utilizan dos a cuatro cursos a dosis de 100-300 mg/m2/ i.v tres veces por semana, durante tres semanas, seguido de dos semanas de observación). Sin embargo, trabajos posteriores no han confirmado estos resultados. En la actualidad continua la evaluación de este medicamento.

- **Agentes hipometilantes: 5-azacytidina (AzaC) y decitabina**: hay reportes alentadores de la utilización del AzaC como quimioterapia de baja intensidad en los SMD. La droga se utiliza a la dosis de 75 mg/m^2 por día durante 7 días consecutivos, cada 28 días, con un mínimo de 4 ciclos. Algunos consideran que este debe ser el fármaco de elección en los pacientes que no puedan ser sometidos a una quimioterapia intensiva.

  La decitabina es un agente hipometilante, con un mecanismo similar al AzaC. Los estudios iniciales fase II han evidenciado que es capaz de producir repuesta en 50 % de los casos aproximadamente, con una duración de 39 semanas.

- **Inhibidores de la farnesil transferasa**: los inhibidores de esta enzima han emergido como una nueva clase de agentes terapéuticos que se están ensayando en el tratamiento de los SMD y la LMA.

- **Tratamiento inmunosupresor**: debido a la similitud en la patogenia de algunos SMD y la AA (mielosupresión inmune mediada por células T), ocasionalmente ha sido utilizado un tratamiento inmunosupresor con globulina antitimocítica o antilifocítica (GAL/GAT) y ciclosporina-A. Los estudios iniciales muestran resultados muy alentadores para un subtipo específico de SMD (fundamentalmente pacientes con SMD hipoplásticos con un cariotipo normal y evidencias de un clon HPN y un subtipo HLA-DR2).

Tabla 12. Esquema de inmunosupresión en los SMD

Medicamento	Dosis y duración
GAL/GAT	• Lymphoglobulin (100 mg x vial): 15 mg/kg x día o 1.5 vial cada 10 Kg x día durante 5 días (días 1 al 5 del esquema) **o**
	• Atgam (250 mg x vial): 40 mg/ kg x día durante 4 días (días 1 al 4 del esquema)
Ciclosporina A	• 5 mg/kg/día desde el día + 6 (o +14) al día +180 y posteriormente se disminuye muy lentamente
Metilprednisolona	• 2 mg/kg/ dìa x 5 días, posteriormente la dosis se reduce a 50 % cada 5 días hasta suspender en un mes
FEC-G(*)	• 5 µg/kg/día SC del día +1 al +90

- **Agentes anti-FNT alfa y antiangiogénesis**. la talidomida es considerada una droga potencial para el tratamiento de los SMD. Es un agente inmunomodulador con actividad anti-FNT y efecto antiangiogénico. Se reporta por algunos autores alrededor de 20 % de respuestas y por otros mas de 50 %. La talidomida requiere de su administración prolongada (la dosis habitual utilizada es de 200 mg/día) y se considera que está indicada en pacientes con bajo riesgo. Hay diversos estudios en desarrollo con esta droga y con derivados menos tóxicos y más potentes.

- **La pentoxifilina:** interfiere con las vías de señales lipídicas que utilizan las citoquinas, incluyendo el FNT, FCT y la IL-1. Hay estudios en los que se ha combinado pentoxifilina (800 mg/tres veces por día) con ciprofloxacina (500 mg dos veces por día, reduce la degradación hepática de la pentoxifilina), con o sin dexametasona (reduce el FNT a pacientes con SMD) y más de 40 % ha tenido respuesta hematopoyética, correlacionada con la reducción del FNT-alfa. Sin embargo, se requieren mas estudios de evaluación de la pentoxifilina, sola o combinada con otros agentes, para determinar su papel en el tratamiento de los SMD.

- **Los agentes de diferenciación**.

¾ **Bajas dosis de citosina arabinósido (AraC)**: se ha reportado que las bajas dosis de AaraC pueden inducir la diferenciación de las líneas celulares leucémicas in vitro, lo cual produjo gran entusiasmo para su uso en SMD. En la evaluación de los estudios iniciales, la AraC a dosis de 10-20 mg/m^2 durante 7-21 días, en infusión continua o subcutánea, se encontró un 10-25 % de respuesta global, pero sin una mejoría significativa en el tiempo de sobrevida. Un estudio mayor, comparando las bajas dosis de AraC vs tratamiento de sosten mostró respuesta con el AraC en solo 8 % de los casos, sin diferencia en la sobrevida global entre ambos grupos.

¾ **Ácido retinoico**: hay estudios que señalan que tiene actividad cuando se combina con EPOr y en estudios clínicos (ácido retinoico 80 mg/m^2/ diario en dos subdosis por 7 días con 7 días de intervalo; EPOr 150 U/kg/ SC 3 veces por semana) se ha reportado respuesta eritroide en 48 % de los pacientes, respuesta de los neutrófilos en 42 % y en las plaquetas de 67 %. Algunos estudios han planteado la posibilidad que el ácido retinoico puede acelerar la transformación de los SMD en LMA

¾ **Otros agentes de diferenciación**: Los estudios con la vitamina D y los interferones no han mostrado resultados.

- **Trióxido de arsénico (TOA)**: recientemente los arsenicales han resurgido, con el uso exitoso del TOA en el tratamiento de pacientes con leucemia promielocítica aguda en recaída o refractaria. En la actualidad se desarrollan diversos ensayos clínicos y se considera que el TOA puede tener actividad en los SMD de bajo y alto riesgo. Algunos estudios Fase II han evidenciado respuesta eritroide en aproximadamente el 25 % de los pacientes, lográndose en algunos la independencia transfusional. La respuesta se logró tardíamente, entre 1.5 y 5.8 meses, reportándose la mielosupresión y otros efectos secundarios.

- **Bajas dosis de melfalan**: hay algunos pocos reportes que señalan que la utilización de bajas dosis de melfalan oral (2 mg/día hasta la progresión/toxicidad o respuesta) puede ser beneficioso en pacientes con SMD ancianos de alto riesgo, con respuesta en 40 % de los casos (algunos con remisión), y toxicidad mínima. El melfalan se ha utilizado combinado con la EPOr y el FEC-G, obteniéndose algunas remisiones completas después de 16 semanas de tratamiento continuo.

Tratamientos intensivos

Incluye los tratamientos de inducción con quimioterapia similar a la LMA y el trasplante de células hematopoyéticas. A pesar de que estos tratamientos tienen la

posibilidad de cambiar el curso natural de la enfermedad, también se acompañan de un alto riesgo de morbi-mortalidad, por lo que generalmente están indicados en pacientes <60 años, con factores de alto riesgo; por ejemplo, IPSS Intermedio-2 o alto). En sentido general, el manejo de todos los pacientes con SMD de alto riesgo, al igual que la LMA asociada a SMD (SMD → LMA), es complicado debido a que generalmente son individuos viejos, con enfermedades asociadas y una alta proporción de anomalías biológicas de los stem cell hematopoyéticos. Los precursores medulares se presentan con displasia multilineal, anomalías citogenéticas de mal pronóstico y una alta expresión de la resistencia a multidrogas (RMD), mucho mayor que la LMA de novo.

- **Quimioterapia:** la respuesta a la quimioterapia convencional en SMD y en los SMD → LMA es mas baja que en la LMA de novo, debido a la edad mayor de los pacientes y a las diferencias biológicas de los stem cell y el estroma de los SMD mielodisplásicos, incluyendo la sobre expresión del RMD. Diversos esquemas de poliquimioterapia intensiva han sido empleados en los SMD de alto riesgo y el porcentaje de remisiones completas varia de 15 -64%, muchas veces con un alto costo de mortalidad de 20-60 %.

- **Trasplante de células hematopoyéticas (TCH):** el TCH alogénico, único tratamiento curativo de los SMD, de un hermano o un donante no relacionado idéntico está indicado en pacientes menores de 60 años con un buen estado general. El trasplante alogénico solo debe ser considerado después de obtener remisión con poliquimioterapia de inducción, ya que los resultados en los no respondedores son muy malos.

  ¾ Numerosos estudios han proporcionado información con relación al posible papel curativo del TCH entre hermanos idénticos en SMD (Seattle, Grupo Europeo de Trasplante de Médula Ósea). La sobreviva libre de enfermedad (SLE) a los 3-5 años se reporta entre 30-40 %, la mortalidad no relacionada con recaída en 37 % –50 % y el porcentaje de recaídas de 23-48 %. La recaída es mucho mayor entre pacientes con SMD de alto riesgo (AREB2, AREBt, IPSS intermedio 2 y alto) que de bajo riesgo (27 % vs 4 %) y algo similar ocurre con la SLE. La edad también es un factor importante en los resultados, reportándose una SLE prolongada de más de 60 % en pacientes jóvenes y de menos de 20% en pacientes mayores de 50 años. Se plantea que los resultados pueden mejorar (al igual que en los no relacionados) utilizando busulfan + ciclofosfamida en el tratamiento preparatorio y la sangre periférica como fuentes de células hematopoyéticas.

  ¾ Los resultados del TCH alogénico de donantes no relacionados idénticos han sido menos exitosos.

¾ El trasplante no mieloablativo ("minitrasplante") utiliza tratamientos preparatorios menos tóxicos lo cual mejora la tolerancia del paciente y disminuye la MRT, sobre todo en los pacientes viejos y con enfermedades asociadas, y es una opción terapéutica que está en evaluación actualmente.

¾ El trasplante autólogo ha sido utilizado para el tratamiento de algunos pacientes en remisión completa después de la quimioterapia de inducción. En esta modalidad de TCH la MRT es muy baja, pero muchos autores reportan un alto porcentaje de recaídas. Sin embargo, hay algunos estudios en los cuales se utiliza la sangre periférica como fuente de células hematopoyéticas y se reporta un 20-25 % de SLE a los cuatro años, en SMD de alto riesgo. Algunos autores recomiendan como estrategia, en los pacientes no elegibles para alotrasplante, la siguiente: Inducción de la remisión con el tratamiento convencional de la LMA → consolidación con altas dosis de AraC → movilización postquimioterapia con FEC-G → TCH autólogo.

RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LOS SMD

- Los pacientes se dividirán en varias categorías teniendo en cuenta los grupos de riesgo (bajo riesgo y alto riesgo), la progresión o inestabilidad del SMD, la edad y el estado general del paciente.

- Un paciente se considerara en el grupo de riesgo bajo si está en alguna de las categorías siguientes:

  ¾ IPSS bajo e intermedio-1 calculado durante un periodo de estabilidad de la enfermedad

  ¾ Subtipo FAB AR y ARSA

  ¾ Subtipo OMS AR, ARSA, CRMD, CRDM-SA y Síndrome 5q-

  ¾ Grupo de riesgo bajo por VCM > 100 y < 5 % de blastos en médula o de riesgo intermedio con < 5 % de blastos en médula independiente del VCM

- Un paciente se considerara en el grupo de riesgo alto si está en alguna de las categorías siguientes:

  ¾ IPSS intermedio-2 o alto calculado durante un periodo de estabilidad de la enfermedad

  ¾ Subtipo FAB LMMC, AREB y Areb-t

- ¾ Subtipo OMS AREB-1 y AREB-2
- ¾ Grupo de riesgo alto por VCM < 100 y ≥ 5% % de blastos en médula o de riesgo intermedio con ≥5% % de blastos en médula independiente del VCM

- La terapéutica se dividirá en tratamiento de sostén, de baja intensidad y tratamiento intensivo (quimioterapia o TCH).

- Las sugerencias generales para orientar el tratamiento son las siguientes:
  - ¾ Dividir a los pacientes en dos grupos ≤60 años y > 60 años, ya que la edad (< 60) puede determinar la posibilidad incluir un enfermo en una terapéutica intensiva.

  - ¾ Los pacientes < 60 años deben realizarse precozmente el estudio HLA para determinar si tienen o no un donante familiar compatible.

  - ¾ En sentido general los tratamientos de baja intensidad; por ejemplo, los modificadores de la respuesta biológica, son los de preferencia en los pacientes con SMD que estén en una categoría de bajo riesgo y los intensivos en los pacientes de alto riesgo (siempre teniendo en cuenta la edad y el estado general).

  - ¾ Se ha sugerido que, en los SMD de bajo riesgo, el grado de estabilidad de la enfermedad se determine mediante un periodo de observación inicial de al menos 4-6 semanas, donde se evalúe la evolución de la citopenia y sí es necesario la de la médula ósea.. Si la enfermedad es estable, se mantiene la misma terapéutica. Si la citopenia(s) se ha incrementado o la enfermedad ha progresado a riesgo alto (al igual que los pacientes de alto riesgo con evidencias de inestabilidad manifestada por progresión de las citopenias) debe cambiarse la terapéutica.

  - ¾ Los pacientes con un mal estado general, independiente de la categoría de riesgo, solo se sugiere tratamiento de sostén o de baja intensidad.

  - ¾ Los grupos terapéuticos y la conducta en los mismos es la siguiente (Figuras 1a, 1b y 2):

    - o Pacientes ≤60 años, con buen estado general, en el grupo de riesgo alto, debe considerarse un tratamiento intensivo:

      - Pacientes con < 50 años con un donante hermano HLA compatible: quimioterapia de inducción de LMA y si obtiene remisión TCH mieloablativo

— Pacientes con 50 -60 años con un donante hermjano HLA compatible: quimioterapia de inducción de LMA y si obtiene remisión, TCH no-mieloablativo o de toxicidad reducida.

— Pacientes < 50 años sin un donante HLA compatible quimioterapia de inducción de LMA y si obtiene remisión, consolidación con dos ciclos de altas dosis de Ara-C y TCH autólogo de SP

— Pacientes 50 -60 años sin un donante HLA compatible quimioterapia de inducción de LMA y si obtiene remisión, consolidación con un ciclo de altas dosis de Ara-C y TCPH autólogo de SP

— Pacientes ≤60 años con un donante HLA compatible: quimioterapia de inducción de LMA y si no obtiene remisión, consolidación, altas dosis de Ara-C, si obtiene remisión TCH

— Pacientes ≤60 años, con o sin donante HLA idéntico, que no alcancen remisión: tratamiento de sostén./baja intensidad (ver mas adelante). Valorar tratamiento experimental con TAO a la dosis de 0.25 mg/kg i.v diarios/días 1–5 y 8–12 cada 28 días o 0.30 mg/kg diario por 5 días seguido 0.25 mg/kg tres veces por semana por 15 semanas.

- Pacientes ≤60 años, con buen estado general, en el grupo de riesgo bajo: tratamiento de baja intensidad/medidas de sostén y en caso de inestabilidad (agravación de la citopenia, progresión a riesgo alto, nuevas anomalías citogenéticas) tratamiento agresivo como el grupo anterior:

— Pacientes con anemia solamente (hemoglobina < 10 g/dL): EPOr 10,000 U/SC tres veces por semana. Añadir fumarato ferroso 200 mg (65 mg hierro elemental) tres veces al día, que se mantendrá durante todo el tiempo de tratamiento con EPOr: en casos de no haber respuesta a las 3 semanas se duplicará la dosis. En caso de no haber respuesta a las 3 semanas añadir FEC-G 1 µg/kg/SC diario, y si no hay respuesta a los dos meses abandonar y poner otro tratamiento de baja intensidad. En los pacientes que respondan a la EPO o EPO + FEC-G se ajustará progresivamente la dosis. (Ver protocolo de EPO).

— Pacientes con otras citopenias o no respondedores a la EPOr, el tratamiento de elección probablemente es la 5-azacitidina. No obstante se valorará también alguno de los tratamientos de baja intensidad:

- Azacitidina: 75 mg/m^2/ SC diario x 7 días. Repetir el ciclo cada 4 semanas. Puede incrementarse a 100 mg/m^2 si no hay respuesta después de 2 ciclos. Si después de 4 ciclos no hay respusesta se abandonará el tratamiento. Si hay respuesta continuar el tratamiento mientras se mantenga la respuesta.

- Melfalan: 2 mg/día + EPOr + FEC-G

- Pentoxifilina 800 mg tres veces al día + ciprofloxacina 500 mg/2 veces al día

- Talidomida: 200 mg/día

- Acido retinoico 20 mg/m^2/día en el desayuno + Vitamina E 400 mg/día

- Acido retinoico: 80 mg/m2/ diario en dos subdosis por 7 días con 7 días de intervalo + EPOr 10,000 U/SC 3 veces/semana

- Valorar tratamiento experimental con TAO a la dosis de 0.25 mg/kg IV diarios/ días 1–5 y 8–12 cada 28 días o 0.30 mg/kg diario porr 5 días seguido 0.25 mg/kg tres veces por semana por 15 semanas.

o Pacientes >60 años, con buen estado general, en el grupo de riesgo alto: debe considerarse un tratamiento de baja intensidad/medidas de sostén, aunque algunos casos pueden ser candidatos a terapéutica intensiva. El tratamiento de elección probablemente es la 5-azacitidina. No obstante se valorará también alguno de los tratamientos de baja intensidad:

— Azacitidina: 75 mg/m^2/diario SC x 7 días. Repetir el ciclo cada 4 semanas. Puede incrementarse a 100 mg/m^2 si no hay respuesta después de 2 ciclos. Si después de 4 ciclos no hay respuesta se abandonará el tratamiento. Si hay respuesta continuar el tratamiento mientras se mantenga la respuesta.

— Bajas dosis de citosina arabinósido: 10 mg/m2/ SC dos veces al día durante 7 días, cada 21-28 días

— Melfalan: 2 mg x día + EPOr + FEC-G

— Valorar tratamiento experimental con TAO a la dosis de 0.25 mg/kg IV diarios/ días 1–5 y 8–12 cada 28 días o 0.30 mg/kg diario porr 5 días seguido 0.25 mg/kg tres veces por semana por 15 semanas

- Pacientes >60 años, con buen estado general, en el grupo de riesgo bajo pueden ser manejados con observación y evaluación periódica, y EPOr si hemoglobina < 10 gm/dL. En casos de inestabilidad (agravación de la citopenia, cambio a alto riesgo) debe considerarse un tratamiento de baja intensidad/ medidas de sostén y pude valorase los siguientes:

— Pentoxifilina 800 mg 3 veces/día + ciprofloxacina 500 mg/2 veces/día

— Talidomida: 200 mg/día

— Melfalan: 2 mg/día + EPOr + FEC-G

— Ácido retinoico 20 mg/m^2/d en el desayuno + Vitamina E 400 mg/día

— Ácido retinóico: 80 mg/m^2/ diario en dos subdosis por 7 días con 7 días de intervalo + EPOr 10,000 U/ SC 3 veces por semana

- El tratamiento de los pacientes con mal estado general debe ser el de medidas de sostén, aunque algunos pueden ser candidatos a algunas de las terapéuticas de baja intensidad.

- Los pacientes con < 10 % de blastos en la médula ósea, con signos de afectación inmunológica (uno o más de los siguientes criterios: medula hipocelular con incremento de la proporción de células linfoides, presencia de un clon HPN+, inmunofenotipo HLA DR15) son candidatos a recibir tratamiento inmunosupresor con esquema de GAL/GAT + CsA + metilprednisolona + FEC-G (Figura 3)

Observaciones sobre el TCPH en los SMD

- Todos los pacientes ≤60 años, con un donante relacionado o no relacionado, son candidatos a TCH y el grupo de riesgo ayudaría a definir el tiempo del trasplante: en el grupo de riesgo alto, el trasplante debe realizarse lo antes posible; en los pacientes del grupo bajo el trasplante puede ser pospuesto sin temor y debe evaluarse siempre la MRT.

- Hay autores que recomiendan que en los pacientes con > 10% de blastos el TCH se realice después de un tratamiento quimioterápico de inducción pues la probabilidad de recaída es menor en los casos en remisión.

- En los pacientes de 50 - 60 años con un donante, estaría indicado el TCH nomieloablativo o preferiblemente de toxicidad reducida.

- El TCH autólogo de sangre periférica puede recomendarse en los pacientes < 60 años (preferiblemente < 50 años), que tengan indicación de terapéutica intensiva y que logren remisión completa con la quimioterapia de inducción.

Curso y pronóstico de los SMD

El pronóstico de los SMD es malo, con una alta mortalidad debido a infecciones y hemorragias consecuencias de las citopenias refractarias, y a la progresión a una LMA, la cual se observa en el 25-30 % de los pacientes con SMD. Los factores pronósticos más importantes con relación a la sobrevida y la evolución potencial a una LMA son los resultados de los estudios citogenéticos y el porcentaje de blastos en la médula ósea, el número de citopenias y la edad.

Coordinaciones con otros servicios

Se establecerán las coordinaciones con los distintos servicios para la realización de las investigaciones que permitan diagnosticar la enfermedad, establecer la severidad y la decisión terapéutica.

Ingresos

Los pacientes se ingresaran en el servicio de Hematología y procederán de los otros servicios del hospital y de otros hospitales del segundo y tercer nivel de atención.

Consultas

Los pacientes serán seguidos ambulatoriamente en la consulta de hemopatias del servicio de hematología. Las transfusiones se administraran en el área designada para esta función en el hospital

EVALUACIÓN Y CONTROL

Estructura

Los recursos humanos fundamentales estarán integrados por los especialistas de Hematología en coordinación con el responsable del protocolo.

Los recursos materiales son los disponibles en el hospital para el estudio y tratamiento de estas neoplasias.

Procesos

Incluir a todos los pacientes en la base de datos de hemopatías del servicio.

Resultados

- Lograr un 80% de RC
- Lograr un sobrevida global y libre de enfermedad de 50 % a los 3 años.
- Evaluar la sobrevida global y libre de enfermedad a los 3, 5 y 7 años de haber concluido el tratamiento.

Información a pacientes y familiares

Al ingreso se le informará al paciente y familiares sobre los procedimientos a los cuales será sometido con el fin de arribar al diagnóstico y/o severidad de la enfermedad. Cuando estos procedimientos impliquen algún riesgo se le informará detalladamente al paciente y familiares, y se solicitará el consentimiento para la realización del mismo. Concluidos los estudios se le brindará una información sobre la enfermedad, el tratamiento a seguir, el pronóstico y el correspondiente seguimiento. Esta información se hará con la mayor claridad y prudencia.

Figura 1-a: Guía de tratamiento de los SMD (pacientes ≤ 60 años: riesgo bajo

Guía de tratamiento de los SMD (pacientes ≤ 60 años): riesgo bajo

- Grupo de riesgo
- Estudio HLA
- Edad

Riesgo bajo

Riesgo alto

Estable

Otras citopenias

Inestabilidad

Evaluar riesgo-beneficio estabilidad, estado general, etc.

Anemia aislada (< 10 g/dL)

Tto baja intensidad:
-Azacitidina
-Otros

No respuesta

EPOr +/- FEC-G

Respuesta

No respuesta

Respuesta

-Medidas sostén
-TOA
-Ttos baja intensidad experimentales

Ajustar dosis de EPOr

Seguimiento evolutivo

Figura 1-b: Guía de tratamiento de los SMD (pacientes ≤ 60 años: riesgo alto

Guía de tratamiento de los SMD (pacientes ≤ 60 años): riesgo alto

- **Grupo de riesgo**
- **Estudio HLA**
- **Edad**

Riesgo bajo

Riesgo alto

Quimioterapia intensiva (LMA) (LMA)

No remisión

Donante

SI

Altas dosis AraC: 1 ciclo

Remi-sión

No remi-sión

NO

Tto sostén o baja in-tensidad (TOA?)

Remisión

Donante hermano HLA idéntico

NO

Intensificar altas dosis AraC <50a :2 ciclos 50-60a:1 ciclo

TCH antólogo de sangre periférica

SI

< 50 años

TCH alogénico mielo ablativo

50-60 años

TCH alogénico No mielo ablativo

Figura 2: Guía de tratamiento de los SMD (pacientes > 60 años)

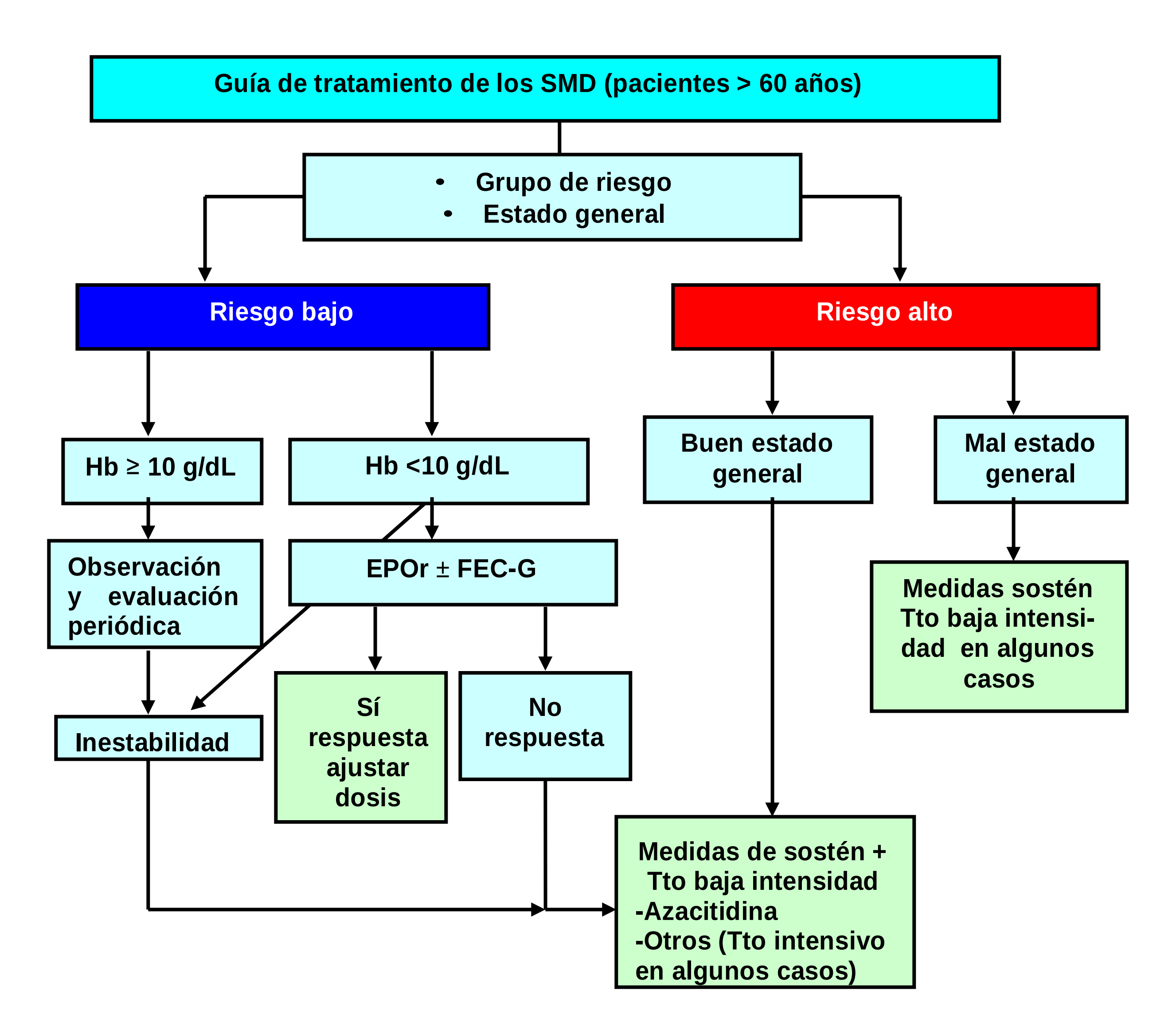
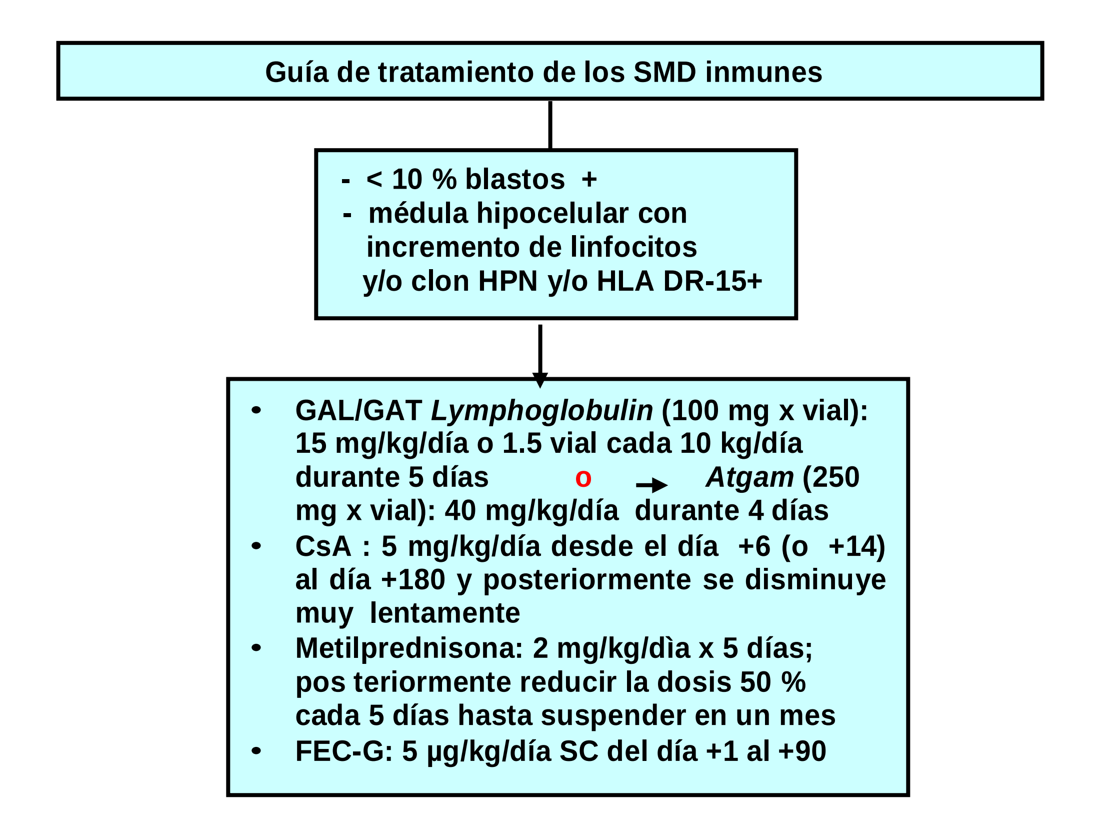


Figura 3: Guía de tratamiento de los SMD inmunes



Bibliografía

2. Alessandrino EP, Amadori S, Cazzola M, et al. Myelodysplastic syndromes: recent advances. Haematologica 2001; 86:1124-1157

3. Benetatos L, Bourantas KL. Myelodysplastic síndromes. Haema 2005; 8: 21-36

4. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposal for the classification of the myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 1982; 51:189-99.

5. Bernasconi C. Evidence-based approach to treatment of myelodysplastic síndromes. Haematologica 2001; 86:897-899

6. Castro-Malaspina H, Harris RE, Gajewski J, et al. Unrelated donor marrow transplantation for myelodysplastic syndromes: outcome analysis in 510

transplants facilitated by the Nacional Marrow Donor Program. Blood. 2002;99:1943-1951

7. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. Internacional scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 1997; 89:2079-88.

8. Greenberg PL, Young NS, Gattermann N. Myedodyplastic Syndrome. Hematology 2002: 137-161

9. Hirai H. Molecular pathogenesis of MDS. Int J Hematol; 2002: 213-221 List AF. New Approaches to the Treatment of Myelodysplasia. The Oncologist. 2002;7(suppl 1):39-49

10. List AF, Vardiman J, Issa JPJ, DeWithe TM. Myelodysplastic Syndromes. Hematology 2004:297 –317

11. Litchman MA, Brennan JK. Myelodysolastic syndrome (indolent clonal myeloid disease and oligoblastic leukemia). En: Beutler E, Litchman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, eds. Williams Hematology. 6 ed. New York: McGaw –Hill, 2001:1029-10-46

12. Muffi G, List AF, Gore SD, Ho AYL. Myelodysplastic Syndromes. Hematology 2003:176 – 199

13. Saba H I. Myelodysplastic syndromes in the elderly. Cancer Control 2001; 8: 79-102

14. Saunthararajah Y, Molldrem JJ., Rivera M, et al. Coincident myelodysplastic syndrome and T-cell large granular lymphocytic disease: clinical and pathophysiological features. British Journal of Haematology 2001; 112 : 195-200.

15. Tennant GB, Al-Sabah AI, Burnett AK. Prognosis of myelodysplasic patients: non-parametric multiple regression analysis of populations stratified by mean corpuscular volume and marrow myeloblast number. Br J Haematol 2002; 119:87-92.

16. Zoumbos N C. The pathogenesis of myelodysplastic syndromes. Haema 2001; 4: 151-157